

---

**Dor e coceira: sensações distintas propagadas por populações de neurônios semelhantes****Larissa Garcia Pinto \***

A dor e a coceira são duas modalidades de sensações que são iniciadas e propagadas através de neurônios sensoriais primários. Estes neurônios apresentam uma variedade de características o que os classifica em diferentes tipos com base no seu tamanho/diâmetro, na expressão de receptores e canais iônicos, local de inervação, propriedades eletrofisiológicas, dentre outras. O principal tipo de fibra envolvida na dor e na coceira são neurônios de pequeno diâmetro com axônios não mielinizados, também conhecidos como fibras C.

As sensações de dor e coceira são distintas e cada uma pode provocar diferentes respostas comportamentais, como a retirada (para evitar lesão tecidual) e o ato de coçar (para remover algo irritante), respectivamente. Isso leva à questão fundamental de saber se existem neurônios no GRD (gânglio da raiz dorsal) cuja principal função é a de provocar coceira, mas não dor. De forma simplificada, alguns critérios importantes devem ser atendidos para que os neurônios possam ser considerados específicos para coceira. Em primeiro lugar, esses neurônios devem responder a estímulos que causam coceira (pruritogênicos). Em segundo lugar, a perda específica destes neurônios deve levar a uma redução no prurido, mas não na dor. E por último, e mais importante ainda, a ativação específica desses neurônios deve evocar coceira, mas não dor.

Como já sabemos e é relatado há quase 15 anos neste periódico, a dor ou nocicepção em animais é definida como a “percepção desagradável de uma sensação nociceptiva”. Mas o que é a coceira? Quais são as características deste tipo de sensação? A coceira, também conhecida como prurido, foi definida há mais de 340 anos pelo médico alemão Samuel Hafenreffer como uma “sensação desagradável na pele que provoca o desejo ou reflexo de coçar”. Os neurônios sensoriais primários no GRD apresentam um importante papel na gênese da coceira, pela detecção de estímulos pruritogênicos através de seus axônios periféricos na superfície da pele e mucosas, e conduzindo assim estes sinais para a medula espinal via seus axônios centrais.

Historicamente, acreditava-se que as sensações de dor e de coceira estavam intimamente relacionadas, que uma ativação em menor intensidade dos nociceptores era relacionada à coceira, já uma ativação mais forte, de maior intensidade resultava em dor, assim denominada “teoria da intensidade”. Porém, a identificação de neurônios aferentes primários em humanos e neurônios de projeção espinal em gatos que responderam a aplicação de histamina com um “time course” similar a sensação de coceira, favoreceram a “teoria da especificidade”. Esta teoria estipula que tipos independentes de neurônios estão envolvidos no prurido e na dor. Contudo, estes neurônios sensíveis à histamina podem também responder a capsaicina, uma substância capaz de causar dor, e, assim, poderiam ser denominados como “neurônios seletivos para coceira” ao invés de “neurônios específicos para coceira”. Assim como neurônios que são sensíveis a agentes químicos pruriginosos também são ativados por estímulos dolorosos, existe a incerteza quanto ao conhecimento se a sua função é específica em mediar a coceira. O grande obstáculo para uma investigação mais aprofundada é a falta de marcadores moleculares específicos que rotulem estes neurônios e métodos moleculares de manipulação quanto a sua contribuição para a coceira.

A procura por neurônios específicos para coceira tem sido motivo de estudo há muitas décadas. Nos últimos anos a pesquisa sobre coceira tem tentado identificar mediadores e mecanismos prurido-específicos diferentes dos alérgicos. Porém, ao invés de vias neuronais distintas o que tem se demonstrado é que existe uma ampla sobreposição entre o

processamento da dor e da coceira em relação a mediadores, mecanismos e até mesmo abordagens terapêuticas.

De fato tem sido demonstrado experimentalmente que uma variedade de substâncias químicas são capazes de provocar coceira em várias populações de neurônios pruriceptivos cutâneos, e que estes mesmos neurônios também respondem a estímulos dolorosos. No entanto, a coceira e a dor são diferentes! Provocam comportamentos diferentes! O ato de coçar tem origem na pele ou mucosas, mas não em músculos, articulações ou vísceras. Nossa pergunta permanece: quem são estas fibras que conduzem a estas sensações?

É surpreendente a capacidade de neurônios sensoriais em responder a diferentes tipos de substâncias químicas pruriginosas. Contudo, parece que tanto neurônios pruriceptivos periféricos como centrais são subtipos de uma grande população de neurônios que respondem a estímulos nocivos, o que levanta uma das perguntas deste editorial: qual informação é usada pelo nosso cérebro para decodificar a atividade neuronal em populações de neurônios como coceira ao invés de dor? Uma forma de abordarmos esta questão é avaliar o "input" que estas populações de neurônios sensoriais periféricos fornecem às células neuronais no corno dorsal da medula espinal, ou seja, para a população de interneurônios que modulam a transmissão sensorial e os neurônios de projeção que transmitem a informação ao cérebro.

A capacidade do nosso cérebro em diferenciar a dor e a coceira e tomar a decisão de comportamento de retirada ou de coçar é dependente da conectividade funcional do sistema somatosensorial. Como mencionamos anteriormente, tanto a informação nociceptiva como a sensação de coceira são conduzidas através de fibras aferentes primárias do GRD para a medula espinal e dos neurônios do gânglio trigeminal para o subnúcleo caudal trigeminal do tronco cerebral, respectivamente, que por sua vez conduzem esta informação até o córtex somato-sensorial através do trato espinotalâmico ou neurônios do trato trigemino-talâmico até o tálamo, principal porta de entrada sensorial para o córtex cerebral.

O avanço nas pesquisas em animais nos últimos anos tem nos possibilitado hoje um melhor entendimento de como ocorre a condução da coceira, diferenciando-a das vias da dor. O pesquisador Steve Davidson e seus colaboradores da Universidade de Minnesota utilizaram a estimulação antidrômica no tálamo para identificar neurônios espinotalâmicos no corno dorsal em primatas e encontraram uma população separada de neurônios nociceptivos do corno dorsal nestes animais que são ativadas por diferentes estímulos pruriceptivos. Corroborando com estes dados e identificando de forma mais clara as características das fibras que conduzem a coceira, o grupo do pesquisador Dong publicou um primeiro estudo em 2009 no periódico *Cell* e mais recentemente, no começo deste ano outro trabalho no jornal *Nature Neuroscience*, demonstrando um tipo específico de neurônios sensoriais primários que expressam receptores para diversos agentes pruritogênicos e que medeiam especificamente o comportamento do tipo coceira em camundongos.

A busca por neurônios pruriceptivos envolvidos na coceira teve início há quase um século e somente no começo deste ano que a identificação de uma subpopulação de nociceptores especificamente relacionada à coceira foi por fim descoberta. O progresso dos últimos anos deve abrir novos caminhos para o avanço na pesquisa da coceira, bem como desencadear o desenvolvimento de terapias para o prurido que atinjam esta população de fibras pruriceptivas recém-identificada.

## Referências

- Davidson, S. et al. *The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons*. J. Neurosci. 27, 10007–10014 (2007).

- 
- Davidson, S. et al. *Pruriceptive spinothalamic tract neurons: physiological properties and projection targets in the primate*. J. Neurophysiol. 108, 1711–1723 (2012).
  - Han, L. et al. *A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch*. Nature Neurosci. 16, 174–182 (2012).
  - Ikoma, A. et al. *The neurobiology of itch*. Nat Rev Neurosci 7, 535-547 (2006).
  - Lamotte, R. et al. *Sensory neurons and circuits mediating itch*. Nat Rev Neurosci 15, 19-31 (2013).
  - Liu, Q. et al. *Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus*. Cell 139, 135313–135365 (2009).
  - Schmelz M. et al. *Specific C-receptors for itch in human skin*. Journal of Neurosci 17, 8003-8008 (1997).
- 

\* Farmacêutica, doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP